

## ·短篇论著·

## 馆陶县2012至2014年初治涂阳肺结核患者分枝杆菌培养及耐药

顾连英<sup>1</sup> 周冀<sup>2</sup>

【摘要】目的 调查本县初治涂阳肺结核患者分枝杆菌培养及耐药情况,为分析结核病的防治措施提供依据。方法 选择2012-2014年于本县医院诊治的初治涂阳肺结核患者,在对其进行分枝杆菌培养的基础上,将阳性菌株送至本市相关实验室进行菌种鉴定以及药物敏感性分析。结果 本研究中共收治562例初治涂阳肺结核患者,其中性别比男:女=2.23:1,平均年龄(41.2±3.7)岁;菌群类别:结核分枝杆菌492株(87.54%),非结核分枝杆菌70株(12.46%)。敏感株为448株(79.72%),耐药菌株为114株(20.28%),其中耐多药菌株为36株(6.41%),单耐药患者以耐链霉素(S)为常见(5.34%),其次为耐异烟肼(称H)(4.63%)。多耐药中以至少耐异烟肼、链霉素(HS)为常见(22/562, 3.91%),其次为耐异烟肼、利福平(耐HR)(3.73%)。多耐药中耐两药者16例(2.85%),耐3药者17例(3.02%),耐4药者3例(0.53%)。耐药顺序为S>H>R>E。结论 中青年男性为肺结核防治的高危人群,需要对其进行密切防控。本县结核分枝杆菌复合群菌株的耐药率虽不高,但初治涂阳患者存在耐多药,需要进一步改进结核病的防控工作。

【关键词】涂阳肺结核;初治;分枝杆菌;耐药

**Mycobacterium culture and medicine resistance of patients with initial treatment of smear positive pulmonary tuberculosis from 2012-2014 in Guantao County** Gu Lianying<sup>1</sup>, Zhou Ji<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Immunization Branch, The Center for Diseases Control of Guantao County, Handan 057750, China; <sup>2</sup>Department of Stomatology, The Guantao Country People Hospital, Handan 057750, China

Corresponding author: Gu Lianying, Email: cdd88115084@yeah.net

【Abstract】Objective To investigate the situation of *Mycobacterium* culture and drug resistance of patients with initial treatment smear positive pulmonary tuberculosis in Guantao County, and to provide basis for pulmonary tuberculosis prevention and control measures. Methods Patients with initial treatment smear positive pulmonary tuberculosis treated in our county were selected, the *Mycobacterium* from the cases were cultured, positive strains were sent to in our city and strain identification as well as drug sensitivity were analyzed, respectively. Results Total of 562 cases with initial treatment smear positive pulmonary tuberculosis were collected, male:female=2.23:1, the average age was (41.2±3.7) years old. Bacteriologic colony: *Mycobacterium tuberculosis* 492 (87.54%) strains, nontuberculosis *Mycobacteria* 70 (12.46%) strains. There were 448 (79.72%) sensitive strains, 114 (20.28%) resistance strains and 36 (6.41%) multi-drug resistance strains. Among the patients with single resistance, most were streptomycin medicine resistance (5.34%), the second were isonicotinyl hydrazide resistance (4.63%). Among the patients with multi-drug resistance, most were isonicotinyl hydrazide and streptomycin resistance (22/562, 3.91%), the second were isonicotinyl hydrazide and rifampicin resistance (3.73%). Among the patients with multi-drug resistance, 16 (2.85%) cases with 2 medicines resistance, 17 (3.02%) cases with 3 medicines resistance, 3 (0.53%) cases with 4 medicines resistance. The resistance drug order was S>H>R>E. Conclusions Young and middle-aged male were high risk group of pulmonary tuberculosis prevention and control, who should be administered closely. Pulmonary *Mycobacterium* complex strain's resistance wasn't high, but there existed initial treatment smear positive patients with multi-drug resistance, so pulmonary tuberculosis prevention and control measures should be improved.

【Key words】Smear positive pulmonary tuberculosis; Initial treatment; *Mycobacterium*; Drug resistance

耐药结核,尤其是耐多药结核已成为全球范围结核防控的主要工作之一,现今结核病防治工作中已经将其作为控制评价的基础性指标<sup>[1]</sup>,可见调查、分析结核病患者尤其是初治患者耐药情况的趋势意义重大,本研究将馆陶县2012至2014年初治涂阳肺结核患者的分枝杆菌进行培养,将药物敏感性数据整理分析,报道如下,以期对于临床有效控制肺结核病提供依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选择2012年1月至2014年12月于本县进行诊治的涂阳肺结核患者,均为初治患者,若就诊医院有条件可在其进行分枝杆菌培养,若无条件则需送上级医院进行相关检查,而后将阳性菌株送至本市相关实验室进行菌种鉴定以药物敏感性分析。

### 二、抽样方法

根据“结核病耐药监测方针”(由世界卫生组织、国际防痨和肺病联合会联合制定)中的方法进行整群抽样,对2012至2014年的病例进行总结和分析,选取病例时包括了本县所有乡镇,较好地代表了本县整体情况。

### 三、研究方法

痰涂片和菌种鉴定方法<sup>[2-3]</sup>:将痰涂片中的经萋尔-尼elsen抗酸染色后的阳性病例处理后,即予以4% NaOH前处理,而后在无菌条件下将其接种于酸性培养基中,均需要将各标本同时接种两支培养基,上述操作均依据《结核菌检验细菌学检验规程》中的有关步骤进行,其中采用对硝基苯甲酸、噻吩-2羧酸肼进行菌种鉴定培养。

药物敏感性监测:将阳性培养基分别予以异烟肼(isonicotinyl hydrazide, INH)、链霉素(streptomycin, SM)、利福平(rifampicin, RFP)、乙胺丁醇(ethambutol, EMB),设定其浓度依次为0.2 μg/ml、4 μg/ml、40 μg/ml和2 μg/ml,进行药物敏感性检测,上述检测方法依据“结核病耐药监测方针”中推荐的1%比例法进行操作。

耐药标准<sup>[4]</sup>:根据世界卫生组织中关于“耐药结核管理规划管理指南”中的分类方法,将其耐药分为单耐药、多耐药以及耐多药3种。

### 四、质量控制方法

馆陶县疾病预防控制中心计划免疫科多年以来一直执行严格的室内质控制度,即对于每批次新的培养基及标准药物均采用标准结核分枝杆菌H37RV菌株进行检测,同时采用结核分枝杆菌标准株H37Rv作为敏感对照,根据其菌落数是否高于20个进行耐药判定,若低于此数值需要进行重复性验证试验,测定结果接受上一级参比实验室的质控

(quality control, QC)测评,以更好地保障科学性和准确性。

## 结 果

### 一、入组患者的一般资料

本研究共纳入562例初治涂阳肺结核患者,其中男性388例(69.04%),女性174例(30.96%),性别比男:女=2.23:1;年龄14~78岁,平均年龄(41.2±3.7)岁;菌群类别:结核分枝杆菌492株(87.54%),非结核分枝杆菌70株(12.46%)。可见,初治涂阳结核患者中以男性多见,菌群以结核分枝杆菌为多。

### 二、药物敏感性监测结果

562例患者中敏感株为448株(79.72%),耐药菌株为114株(20.28%),其中耐多药菌株为36株(6.41%),单耐药患者以耐链霉素(streptomycin, SM, 简称S)为常见(5.34%),其次为耐异烟肼(isonicotinyl hydrazide, INH, 简称H)(4.63%)。多耐药中以至少耐异烟肼、链霉素(HS)为常见(22/562, 3.91%),其次为耐异烟肼、利福平(rifampicin, RFP),简称耐HR(3.73%)。多耐药中耐两药者16例(2.85%),耐3药者17例(3.02%),耐4药者3例(0.53%)。患者的耐药顺序为S>H>R>E,详见表1~2。

## 讨 论

现今结核病防控中,多将新发结核患者耐药率作为反映一段时间内某个区域的控制效果性的指标进行评定,若其数值较高则提示结核病防治情况不佳<sup>[5-7]</sup>,而本研究中虽仅是对于初治患者进行调查,但同期对于复治患者的相关研究则发现,相较于获得性肺结核而言,本地区新发耐药率较低,说明本县肺结核患者中多以内源性自然为主,但是对于可反映既往结核病诊治情况的指标——获得性耐药率<sup>[8-9]</sup>而言,若与新发耐药率相较存在差异,则提示在今后的肺结核防控控制中需要进一步加强药物的合理使用,重视对于肺结核患者的早期、规律、全程的用药管理,以更好的做好结核病防控工作。同时,本研究中对于初治涂阳肺结核患者耐药情况监测结果表明,562例患者中敏感株为448株(79.72%),接近上海市肺结核敏感率81.8%,可能是由于近年来本县加大对于现代结核病控制策略(directly observed treatment short-course, DOTS)的宣传与实施有关,从而使得广大群众对于结核病防治有了基本的认知,有益于对于肺结核的筛查,而加强该类患者的规范性治疗与管理,可在一定程度上降低获得性耐药患者的发生<sup>[2,10]</sup>。提示,随着结核病控制策略的开展及各项防控措施的实施,

表 1 药物敏感性监测结果

药敏检测	耐药性 [株 (%) ]
单耐药的耐药性监测	
S	30 (5.34)
H	26 (4.63)
R	18 (5.66)
E	4 (3.20)
合计	78 (13.87)
多耐药的耐药性监测	
至少耐HR	
H+R	5 (0.89)
H+R+S	11 (1.96)
H+R+E	2 (0.36)
H+R+S+E	3 (0.53)
合计	21 (3.73)
耐H合并其他药物	
H+E	2 (0.36)
H+S	5 (0.89)
H+ S+E	3 (0.53)
合计	10 (1.78)
耐R合并其他药物	
R+E	0 (0.00)
R+S	4 (0.72)
R+S+E	1 (0.17)
合计	5 (0.89)
耐ES	0 (0.00)
合计	36 (6.41)

注：H：异烟肼；R：利福平；E：乙胺丁醇；S：链霉素

表 2 任何形式耐药性结果

耐药情况	耐药性 [株 (%) ]
任何形式耐H	57 (10.14)
任何形式耐R	54 (9.61)
任何形式耐S	59 (10.50)
任何形式耐E	11 (1.96 )

施，人群中大量传染性肺结核病患者的发现与治疗管理工作的落实，致使结核病疫情下降，新涂阳患者的登记率也出现下降趋势。

同时，本研究发现562例患者中耐药顺序为S > H > R > E，与国内报道的耐药类型以异烟肼（INH）、链霉素（SM）为主稍有不同，这可能由于链霉素属于应用于临床最早的抗结核药物，且耐药后不易产生复敏，但已有研究发现，该药在患者体内易于蓄积而导致不良反应，故而在临床中对于该药的使用应尤为慎重<sup>[11]</sup>。既往研究表明，结核病治疗是产生耐药和耐多药的危险因素<sup>[12]</sup>，规范化治疗对结核病防治和治疗非常重要，而引起肺结核患者不规范治疗的原因是多方面

的，如患者经济承受能力差、治疗方案不合理、服药方式存在问题、患者本身依从性差等。因此，应对诸多原因进行深入、全面的探讨和分析，制定合理的干预方案，做到有的放矢，从而提高初次治疗的治愈率，降低患者由于治疗而产生耐药的风险。

本研究结果显示，肺结核患者中耐单药者78例（13.87%），可能是因耐药菌株近期传播感染所致的原发性耐药结核，耐多药菌株为36株（6.41%），高于2007年上海的调查结果3.9%，但低于2000年全国结核病流行病学抽样调查初始耐多药率（7.6%）<sup>[13-16]</sup>，从而提示耐药菌株的近期传播情况一般，传染源已得到有效控制，其中耐2药者16例（2.85%），此类患者未能确认以往接受过抗结核治疗者，为初始耐药结核，而耐3药者17例（3.02%），耐4药者3例（0.53%）患者的出现，提示该类患者较难治愈，更可能成为耐药结核的传染源，而在本研究中男性病例多于女性，各年龄段患者均存在，平均年龄（41.2 ± 3.7）岁，可能与男性经常外出、接触外环境传染源的机会多，同时与承受的体力劳动、家庭经济生活负担、社会竞争、精神压力较重等综合因素也有关，且男性吸烟人数多，可引起咳嗽多痰，上呼吸道黏膜炎症，从而导致免疫力降低，易感染结核分枝杆菌<sup>[17-18]</sup>，可见，男性为肺结核防治的高危人群，需对其进行密切防控。

同时，本研究发现青年人群比例有所增加，与青壮年社会活动多，在公众场合与结核病患者接触机会相对增加造成对结核菌感染机会增多有关<sup>[19]</sup>。青年人体内环境和内分泌系统发生变化，免疫功能受到影响，机体抵抗力相对较弱，也会增加感染结核分枝杆菌的几率。由于中青年处于最具生产能力的年龄段，其患病率高将直接损害家庭、社会和国家的经济稳定和发展<sup>[20-21]</sup>。因此，在结核病防治工作中，中青年男性应该作为重点人群密切关注。

综上，本研究监测结果表明，本县结核病的耐药率与全国其他城市（县）相较而言，处于中等水平，但其防治形势依然较为严峻，今后仍需重在追踪传染源、监测结核病的传播等方面加强监管力度，加强结核病专业网络建设<sup>[22-23]</sup>，并与社区基层卫生服务单位进行合作，以便对不同类型耐药病例实施更为规范化的管理与治疗，开展不同年龄段人群的结核耐药性的监测数据<sup>[24]</sup>，并提供本县结核病防治的流行病学横断面资料。

参 考 文 献

1 杨松. 耐药结核病的综合治疗研究进展[J]. 临床肺科杂志,2010,15(2):220-221.

2 张德和,余旭良,祝进,等. 衢州市2010-2011年初治涂阳肺结核患者分枝杆菌培养及耐药情况调查[J]. 中国乡村医药杂志,2013,20(5):53-54.

3 李卫彬,马振亚,张辉,等. 开封市耐药结核病流行状况调查分析[J]. 河南预防医学杂志,2014,25(2):100-103.

- 4 中华人民共和国卫生部编. 全国结核病耐药基线调查报告(2007-2008)[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:24.
- 5 卫生部疾病预防控制局, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南[M]. 北京: 人民卫生出版社,2008:55.
- 6 张明, 娄培安, 刘林, 等. 耐多药肺结核患者耐药情况及影响因素[J]. 中国公共卫生杂志,2010,26(11):1439-1440.
- 7 王海东, 谢艳光, 闫兴录, 等. 耐多药肺结核相关因素探讨[J]. 中国防痨杂志,2011,33(2):109-112.
- 8 王宇. 全国第五次结核病流行病学抽样调查汇编[M]. 北京: 军事医学科学出版社,2012:125-162.
- 9 梁庆福, 陈求扬, 赵永, 等. 福建省结核病耐药性监测结果分析[J]. 中国公共卫生,2012,28(4):420-422.
- 10 柳正卫, 何海波, 王晓萌, 等. 浙江省第三次结核病耐药性监测结果分析[J]. 中华预防医学杂志,2011,45(2):171-173.
- 11 蔡智群, 林兆原, 彭德虎, 等. 194例住院结核病人的耐药分析[J]. 临床肺科杂志,2011,16(5):713-714.
- 12 王震, 龚玉华, 钱彩娣, 等. 镇江地区结核分枝杆菌DNA指纹图谱分型及耐药性分析[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(12A):15-17.
- 13 杨海燕, 邹玉秀, 史亚红. 湖州市结核病耐药情况的比较研究[J]. 浙江预防医学,2014,26(3):233-236.
- 14 高华强, 陈奇峰, 金法祥, 等. 绍兴市肺结核耐药情况分析[J]. 浙江预防医学,2014,26(3):242-244.
- 15 刘彬彬, 胡培磊, 龚道方, 等. 湖南省涂阳肺结核患者结核分枝杆菌耐药谱及其影响因素[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(2):73-78.
- 16 陈丽峰, 周蓄, 陈军, 等. 武汉市1561例肺结核患者的耐药性分析[J]. 临床肺科杂志,2014,19(9):1638-1640.
- 17 李永文, 李新旭, 耿红, 等. 山东省结核分枝杆菌的耐药流行状况[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(9):667-670.
- 18 王胜芬, 赵冰, 宋媛媛, 等. 我国耐药结核病危险因素-2007年全国结核病耐药基线调查资料分析[J]. 中国防痨杂志,2013,35(4):221-226.
- 19 席向宇, 戴明佳, 颜学兵. 徐州地区2695例涂阳肺结核患者结核分枝杆菌耐药状况分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版,2016,9(3):347-351.
- 20 汪全治, 马功燕, 金德兵, 等. 六安市某县结核病细菌学检测及耐药相关因素分析[J]. 安徽医学,2015,36(8):972-975.
- 21 Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant anti-tuberculosis in China[J]. N Engl J Med,2012,366:2161-2170.
- 22 肖和平主编. 耐药结核病化学治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社,2011,32:181-198.
- 23 李卫林, 杜永成, 林勇明. 2008-2012年福建省新涂阳肺结核患者流行特征分析[J]. 预防医学论坛,2014,20(4):315-316.
- 24 张玉, 杨成凤, 王晓南, 等. 2011年湖北省登记流动人口新涂阳肺结核患者特征分析[J]. 中国预防医学杂志,2013,14(4):285-287.

(收稿日期: 2015-08-27)

(本文编辑: 孙荣华)

顾连英, 周冀. 馆陶县2012至2014年初治涂阳肺结核患者分枝杆菌培养及耐药情况[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版,2016,10(4):485-488.